

右美托咪定和丙泊酚应用于择期术后患者短期机械通气镇静治疗的效果比较

乔 莉^{1,2}, 袁宏勋², 赵慧颖¹, 王 征², 安友仲¹

基金项目：北京市临床重点专科卓越项目

作者单位：1. 北京大学人民医院重症医学科, 北京 100044; 2. 北京大学国际医院重症医学科, 北京 102206

第一作者：乔 莉, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 危重患者的镇静治疗。E-mail: qiaoli@pkuhh.edu.cn

通信作者：安友仲, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向: 危重症医学。E-mail: bjicu@163.com

【摘要】 目的 比较右美托咪定和丙泊酚应用于择期术后患者短期机械通气镇静治疗的效果。**方法** 招募 2022 年 4 月 1 日至 2023 年 11 月 30 日于北京大学国际医院经全麻术后带气管插管返回重症监护室(ICU)的患者 97 例, 均行短期(<24 h)气管插管机械通气, 持续镇静、镇痛。采用随机数字表法将其分为观察组(49 例, 予右美托咪定干预)和对照组(48 例, 予丙泊酚干预)。记录两组 ICU 观察期间降压药物(盐酸尼卡地平)使用情况。比较两组及降压药物使用亚组镇静治疗开始前(T_0)、镇静后 1 h(T_1)、拔除气管插管后 2 h(T_2)的生命体征指标[心率(HR)、呼吸频率(RR)、平均动脉压(MAP)]、血浆儿茶酚胺[肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)]水平, 并记录两组谵妄发生率。**结果** 在 $T_0 \sim T_2$ 时间点, 两组 HR、MAP 呈先下降后上升趋势, RR 呈先平稳后上升趋势, E 呈先上升后下降趋势, NE 呈持续上升趋势。两组 NE 变化幅度差异有统计学意义($P < 0.05$), 在 T_2 时间点, 观察组 NE 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。在 ICU 期间, 观察组和对照组各发生谵妄 2 例, 两组谵妄发生率比较差异无统计学意义(4.08% vs 4.17%; $P = 1.000$)。在 ICU 期间, 观察组有 12 例使用降压药物, 对照组有 11 例, 两组降压药物使用率比较差异无统计学意义(24.49% vs 22.92%; $\chi^2 = 0.033, P = 0.885$)。对于使用降压药物的患者, 两组降压药物使用时间及总剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在使用降压药物患者中, 观察组 E 呈先上升后下降趋势, 对照组 E 呈上升趋势; 两亚组 NE 变化幅度差异有统计学意义($P < 0.05$), 在 T_2 时间点, 观察组 NE 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。在未使用降压药物患者中, 观察组 T_2 时间点 HR、MAP、NE 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 使用右美托咪定镇静, 拔管前后患者的血压波动更小, 血浆儿茶酚胺水平更低, 抑制交感神经的作用更强。

【关键词】 镇静; 右美托咪定; 丙泊酚; 机械通气; 血流动力学; 谵妄
【中图分类号】 R 641 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2024)06-0683-07
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.06.17

Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients with short-term mechanical ventilation after elective surgery QIAO Li^{1,2}, YUAN Hongxun², ZHAO Huiying¹, WANG Zheng², AN Youzhong¹.

1. Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

【Abstract】 Objective To compare the effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients with short-term mechanical ventilation after elective surgery. **Methods** A total of 97 patients who were returned to the intensive care unit(ICU) with tracheal intubation after surgery under general anesthesia in Peking University International Hospital from April 1, 2022 to November 30, 2023 were recruited. All the patients underwent short-term(<24 hours) tracheal intubation mechanical ventilation, continuous sedation and analgesia. The patients were divided into observation group(49 cases, intervention with dexmedetomidine) and control group(48 cases, intervention with propofol) by using random number table method. The use of antihypertensive drugs(nicardipine hydrochloride) during ICU observation was recorded in the two groups. The vital signs indicators[heart rate(HR), respiratory rate(RR), mean arterial pressure(MAP)], plasma catecholamine[epinephrine(E), norepinephrine(NE)] levels before sedation(T_0), 1 hour after sedation(T_1) and 2 hours after tracheal extubation(T_2) between the two groups and between the subgroups using antihypertensive

drugs, and the incidence of delirium was recorded in the two groups. **Results** At the time points from T_0 to T_2 , HR and MAP showed a downward trend and then an upward trend, and RR showed a stable trend and then an upward trend, and E showed an upward trend and then a downward trend and NE showed a continuous upward trend in the two groups, and there was statistically significant difference in the changing amplitude of NE between the two groups ($P < 0.05$), and at the time point of T_2 , the NE level in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). During ICU period, there were 2 cases of delirium in the observation group and 2 cases in the control group, and there was no significant difference in the incidence of delirium between the two groups (4.08% vs 4.17%; $P = 1.000$). There were 12 patients in the observation group and 11 patients in the control group who used antihypertensive drugs during ICU period, and there was no statistically significant difference in the utilization rate of antihypertensive drugs between the two groups (24.49% vs 22.92%; $\chi^2 = 0.033$, $P = 0.885$). For the patients using antihypertensive drugs, there were no significant differences in the duration of antihypertensive medication use and the total dose of antihypertensive drugs between the two groups ($P > 0.05$). Among the patients using antihypertensive drugs, E in the observation group showed an upward trend and then a downward trend, while E in the control group showed an upward trend, and there was statistically significant difference in the changing amplitude of NE between the two subgroups ($P < 0.05$), and at the time point of T_2 , the NE level of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). In the patients who did not use antihypertensive drugs, the levels of HR, MAP and NE at the time point of T_2 in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The use of dexmedetomidine for sedation results in less blood pressure fluctuations, lower plasma catecholamine levels and stronger inhibition of the sympathetic nervous system in patients before and after extubation.

[**Key words**] Sedation; Dexmedetomidine; Propofol; Mechanical ventilation; Hemodynamics; Delirium

镇静对于缓解重症监护室(intensive care unit, ICU)患者的激越情绪和焦虑至关重要^[1]。根据临床指南^[2],目前在ICU中推荐使用的镇静药物包括丙泊酚、右美托咪定以及苯二氮草类药物。右美托咪定是一种具有高度选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂,主要作用于蓝斑核的 α_2 受体,可显著抑制中枢神经系统交感神经兴奋,从而产生镇静及抗交感作用^[3]。右美托咪定的镇静作用具有浓度依赖性^[4],可诱导类似于自然睡眠的无意识状态,其独特之处在于患者能保持轻松唤醒和协作^[5-6],从而达到在相对清醒状态下发挥镇静作用的效果,且无明显呼吸抑制^[7-8]。右美托咪定的安全性和有效性已在临床实践中得到充分验证,越来越多的证据显示其对缺血和缺氧损伤的器官具有保护作用,包括心脏保护、神经保护和肾脏保护^[9],常应用于临床外科麻醉和ICU镇静^[10]。作为外周 α_2 肾上腺素受体激动剂,右美托咪定可以通过竞争性结合外周去甲肾上腺素受体而影响交感神经活性。同时,由于其与神经系统中蓝斑

细胞的高度亲和力,可减少蓝斑细胞合成去甲肾上腺素(norepinephrine,NE),从而在来源和受体结合双重途径上减轻NE这一主要儿茶酚胺类物质的作用,达到抑制“交感风暴”的疗效。既往也有研究表明,右美托咪定可能增加低血压和心动过缓的发生风险^[11-12]。鉴于此,本研究旨在比较右美托咪定和丙泊酚对ICU中的择期术后短期(<24 h)机械通气患者血流动力学及血浆儿茶酚胺水平的影响,指导临床用药。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募2022年4月1日至2023年11月30日于北京大学国际医院经全麻术后带气管插管返回ICU的患者97例,均行短期(<24 h)气管插管机械通气,持续镇静、镇痛。采用随机数字表法将其分为观察组(49例,予右美托咪定干预)和对照组(48例,予丙泊酚干预),两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1,具有可比性。本研究获北京大学国际医院医学伦理委员会批准(2021-KY-0037-01/02),研究对象家属签署知情同意书。

表1 两组基线资料比较[($\bar{x} \pm s$), $M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	慢性基础疾病				术中右美托咪定 用量(μ g)
		男	女			高血压	冠心病	糖尿病	肿瘤	
观察组	49	24(48.98)	25(51.02)	64.94 $\pm$ 8.40	24.07 $\pm$ 3.48	26(53.06)	11(22.45)	15(30.61)	37(75.51)	120.00 (76.00,166.00)
对照组	48	26(54.17)	22(45.83)	63.44 $\pm$ 9.35	23.30 $\pm$ 3.08	23(47.92)	10(20.83)	14(29.17)	43(89.58)	98.00 (74.00,127.00)
$t/Z/\chi^2$		0.261		0.832	1.155	0.257	0.037	0.024	3.322	1.718
P		0.609		0.407	0.251	0.612	0.847	0.876	0.068	0.086

续表

组 别	例数	术中 丙泊酚用量 (mg)	麻醉结束至 开始镇静的 时间 (min)	入室 APACHE II 评分 (分)	镇静前肝功能指标			
					ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TB (μmol/L)
观察组	49	1 050.00 (590.00,1 660.00)	80.00 (57.00,105.50)	16.90 ± 5.60	18.00 (10.00,55.00)	26.00 (17.00,68.50)	32.20 ± 4.67	17.50 (8.55,31.50)
对照组	48	892.00 (725.00,1 187.50)	72.50 (54.25,95.00)	16.33 ± 6.17	14.00 (9.25,44.00)	24.00 (17.25,64.00)	32.93 ± 5.42	13.15 (8.25,43.15)
$t/Z/\chi^2$		0.610	0.953	0.472	0.924	0.411	0.723	0.047
P		0.542	0.341	0.638	0.355	0.681	0.471	0.963

组 别	例数	镇静前肾功能指标			镇静前凝血功能指标			镇静前心功能指标	
		BUN (mmol/L)	Cr (mmol/L)	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	D-D (mg/L)	TNT (μg/L)	NT-proBNP (pg/mL)
观察组	49	5.45 (4.09,8.01)	67.00 (56.50,92.00)	12.00 (11.28,12.95)	28.70 (26.70,30.15)	299.00 (251.00,357.67)	1 015.65 ± 320.68	12.13 (8.69,18.32)	184.50 (88.33,459.30)
对照组	48	5.11 (4.05,7.42)	66.00 (54.00,81.75)	12.30 (11.40,13.68)	29.50 (27.10,31.90)	294.50 (247.00,360.50)	1 379.04 ± 357.84	8.79 (7.45,13.71)	152.80 (66.95,297.85)
$t/Z/\chi^2$		0.826	1.378	1.216	1.461	0.332	0.790	1.840	0.421
P		0.409	0.168	0.224	0.144	0.740	0.061	0.066	0.674

注: BMI 为体质质量指数 (body mass index); APACHE II 为急性生理与慢性健康评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II); ALT 为丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase); AST 为天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase); ALB 为白蛋白 (albumin); TB 为总胆红素 (total bilirubin); BUN 为血尿素氮 (blood urea nitrogen); Cr 为肌酐 (creatinine); PT 为凝血酶原时间 (prothrombin time); APTT 为活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time); FIB 为纤维蛋白原 (fibrinogen); D-D 为 D-二聚体 (D-dimer); TNT 为肌钙蛋白 T (troponin T); NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 80 岁; (2) 非神经系统疾病择期术后; (3) 机械通气时间 < 24 h。排除标准: (1) 妊娠妇女; (2) 急性肝炎和重症肝病 (Child-Pugh 分级为 C 级) 患者; (3) 基础心动过缓 [心率 (heart rate, HR) < 55 次/min]、存在Ⅲ度房室传导阻滞和已植入心脏起搏器的患者; (4) 需静脉使用肾上腺素 (epinephrine, E)、NE 等血管活性药物者; (5) 既往罹患肾上腺肿瘤或行肾上腺手术患者。

1.3 镇静方法 患者全麻术后带气管插管返回 ICU, 入室后立即给予盐酸瑞芬太尼 (宜昌人福药业有限责任公司, 批号 30A12361) 持续泵入镇痛, 重症监护疼痛观察工具 (Critical Care Pain Observation Tool, CPOT) 评分均达到 0 分。患者均为全麻术后患者, 未给予镇静药物负荷量。镇静程度评估表 (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) 评分 0 分时开始镇静治疗。(1) 观察组使用右美托咪定注射液 (扬子江药业集团有限公司, 批号 H20183219), 以 0.20 ~ 0.60 μg/(kg · h) 维持输注。(2) 对照组使用丙泊酚中长链脂肪乳注射液 (北京费森尤斯卡比医药有限公司, 批号 HJ20150655), 以 0.45 ~ 3.03 mg/(kg · h) 持续输注。镇静后患者 RASS 评分均达到 -2 ~ -1 分。患者可能因气管插

管、疼痛、既往高血压病史等导致血压升高, 在镇痛治疗后, 若患者血压升高 [收缩压 ≥ 150 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg], 即予盐酸尼卡地平注射液 [第一三共 (中国) 投资有限公司, 批号 2336P01] 持续泵入, 以控制血压至正常水平, 或使血压达到患者平时水平。在拔管前 1 h 停用镇静药物, 评估患者意识、自主呼吸等情况。自主呼吸试验通过后, 拔除气管插管, 更换为其他氧疗方式。拔管后仍使用 CPOT 评分进行镇痛评估, 两组患者镇痛药物自入室持续泵入至出室, CPOT 评分为 0 分。

1.4 观察指标 (1) 记录镇静治疗开始前 (T₀)、镇静后 1 h (T₁)、拔除气管插管后 2 h (T₂) 的 HR、呼吸频率 (respiratory rate, RR)、平均动脉血压 (mean arterial pressure, MAP)。(2) 于 T₀、T₁、T₂ 时间点采集全血样本 2 mL, 分离血浆, 通过高效液相色谱 - 串联质谱法测定 E、NE 水平, 检测由北京金域医学检验实验室有限公司完成, 主检设备 Waters Xevo TQ-S LC-MS/MS。(3) 记录 ICU 期间谵妄发生情况, 使用 ICU 意识模糊评估 (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit, CAM-ICU) 量表进行评估。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 29.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准

差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。重复测量资料的组间比较采用重复测量方差分析。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组不同时间点 HR、RR、MAP、E、NE 水平比较[$(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	例数	时间点	HR(次/min)	RR(次/min)	MAP(mmHg)	E(pmol/L)	NE(pmol/L)
观察组	49	T ₀	85. 49 ± 9. 51	14. 00(12. 00, 17. 00)	97. 29 ± 4. 01	215. 79 ± 79. 75	767. 60 ± 43. 22
		T ₁	80. 55 ± 5. 29 ^a	14. 00(13. 00, 16. 00)	86. 98 ± 3. 16 ^a	233. 51 ± 103. 55	814. 03 ± 41. 20
		T ₂	82. 35 ± 5. 05	17. 00(15. 00, 20. 00) ^b	88. 10 ± 6. 79	213. 27 ± 76. 12	937. 87 ± 59. 60 [#]
对照组	48	T ₀	84. 60 ± 5. 50	14. 00(12. 00, 17. 00)	97. 27 ± 5. 50	206. 24 ± 76. 56	679. 35 ± 43. 67
		T ₁	79. 29 ± 5. 88 ^a	14. 00(12. 00, 15. 00)	85. 46 ± 7. 13 ^a	200. 14 ± 52. 76	778. 71 ± 41. 63
		T ₂	85. 15 ± 6. 24 ^b	18. 00(15. 00, 20. 75) ^b	91. 96 ± 11. 59 ^b	224. 18 ± 68. 14	1 420. 90 ± 60. 21 ^b
<i>F</i> _{组间}			0. 084	2. 025	0. 541	1. 421	7. 511
<i>F</i> _{时间}			16. 617	156. 300	31. 449	0. 254	53. 484
<i>F</i> _{组间 × 时间}			2. 944	2. 862	2. 470	1. 936	17. 864
<i>P</i> _{组间}			0. 773	0. 158	0. 464	0. 236	0. 007
<i>P</i> _{时间}			<0. 001	<0. 001	<0. 001	0. 776	<0. 001
<i>P</i> _{组间 × 时间}			0. 059	0. 094	0. 087	0. 147	<0. 001

注:与对照组同时间点比较,[#] $P < 0.05$;同组 T₁ 与 T₀ 时间点比较,^a $P < 0.05$;同组 T₂ 与 T₁ 时间点比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组谵妄发生率比较 在 ICU 期间,观察组和对照组各发生谵妄 2 例,两组谵妄发生率比较差异无统计学意义(4.08% vs 4.17%; $P = 1.000$)。

2.3 两组使用降压药物情况比较 在 ICU 期间,观察组有 12 例使用降压药物(盐酸尼卡地平),对照组有 11 例,两组降压药物使用率比较差异无统计学意义(24.49% vs 22.92%; $\chi^2 = 0.033, P = 0.885$)。对于使用降压药物的患者,两组降压药物使用时间 & 总剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组盐酸尼卡地平使用时间 & 总剂量比较
[$(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	例数	使用时间(h)	总剂量(ln)*
观察组	12	13.50(6.19,14.00)	3.00 ± 0.95
对照组	11	9.00(3.00,16.00)	2.79 ± 1.19
<i>Z/t</i>		1.019	0.468
<i>P</i>		0.308	0.664

注:* 总剂量经自然对数转换后进行组间比较

2 结果

2.1 两组不同时间点 HR、RR、MAP、E、NE 水平比较 在 T₀ ~ T₂ 时间点,两组 HR、MAP 呈先下降后上升趋势,RR 呈先平稳后上升趋势,E 呈先上升后下降趋势,NE 呈持续上升趋势;两组 NE 变化幅度差异有统计学意义($P < 0.05$),在 T₂ 时间点,观察组 NE 水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.4 使用降压药物患者中两亚组不同时间点 HR、RR、MAP、E、NE 水平比较 在 T₀ ~ T₂ 时间点,两亚组 HR、MAP 呈先下降后上升趋势,NE 呈持续上升趋势;观察组 RR 呈上升趋势,对照组 RR 呈先下降后上升趋势;观察组 E 呈先上升后下降趋势,对照组 E 呈上升趋势;两亚组 NE 变化幅度差异有统计学意义($P < 0.05$),在 T₂ 时间点,观察组 NE 水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 未使用降压药物患者中两亚组不同时间点 HR、RR、MAP、E、NE 水平比较 在 T₀ ~ T₂ 时间点,两亚组 HR、RR 呈先下降后上升趋势,NE 呈持续上升趋势;观察组 MAP 呈下降趋势,对照组 MAP 呈先下降后上升趋势;观察组 E 呈先上升后下降趋势,对照组 E 呈先下降后上升趋势。在 T₂ 时间点,观察组 HR、MAP、NE 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 4 使用降压药患者中两亚组不同时间点 HR、RR、MAP、E、NE 水平比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	例数	时间点	HR(次/min)	RR(次/min)	MAP(mmHg)	E(pmol/L)	NE(pmol/L)
观察组	12	T ₀	84. 17 ± 7. 88	14. 00(13. 00, 14. 75)	97. 50 ± 5. 92	188. 98 ± 43. 86	785. 27 ± 53. 22
		T ₁	77. 92 ± 6. 76 ^a	16. 00(15. 00, 16. 00)	86. 42 ± 6. 16 ^a	245. 84 ± 93. 05	891. 85 ± 64. 09
		T ₂	81. 83 ± 4. 95	18. 00(16. 25, 20. 50)	94. 00 ± 9. 84	216. 52 ± 72. 13	1 124. 73 ± 100. 33 [#]
对照组	11	T ₀	84. 36 ± 5. 68	16. 00(10. 00, 17. 00)	96. 00 ± 5. 55	195. 48 ± 65. 32	653. 97 ± 55. 58
		T ₁	77. 91 ± 5. 52 ^a	15. 00(15. 00, 16. 00)	85. 46 ± 7. 13 ^a	202. 32 ± 45. 54	911. 66 ± 66. 95 ^a
		T ₂	84. 64 ± 5. 54	19. 00(17. 00, 22. 00) ^b	90. 82 ± 14. 74	228. 13 ± 48. 02	1 493. 51 ± 104. 79 ^b
<i>F</i> _{组间}			0. 378	0. 942	0. 513	0. 097	2. 251
<i>F</i> _{时间}			7. 795	25. 210	10. 060	2. 575	28. 294
<i>F</i> _{组间 × 时间}			0. 412	0. 887	0. 141	1. 655	5. 107
<i>P</i> _{组间}			0. 545	0. 343	0. 482	0. 057	0. 148
<i>P</i> _{时间}			0. 001	<0. 001	0. 001	0. 088	<0. 001
<i>P</i> _{组间 × 时间}			0. 665	0. 420	0. 799	0. 759	0. 010

注:与对照组同时间点比较,[#]*P* < 0. 05;同组 T₁ 与 T₀ 时间点比较,^a*P* < 0. 05;同组 T₂ 与 T₁ 时间点比较,^b*P* < 0. 05

表 5 未使用降压药物患者中两亚组不同时间点 HR、RR、MAP、E、NE 水平比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	例数	时间点	HR(次/min)	RR(次/min)	MAP(mmHg)	E(pmol/L)	NE(pmol/L)
观察组	37	T ₀	85. 81 ± 10. 15	14. 00(13. 00, 15. 00)	97. 40 ± 8. 77	227. 73 ± 85. 41	761. 88 ± 54. 69
		T ₁	79. 73 ± 5. 35 ^a	16. 00(15. 00, 17. 00) ^a	87. 30 ± 5. 32 ^a	229. 51 ± 107. 63	788. 79 ± 49. 46
		T ₂	82. 40 ± 5. 24 [#]	19. 00(17. 50, 21. 00) ^b	86. 24 ± 9. 12 [#]	212. 22 ± 78. 30	924. 94 ± 71. 35 [#]
对照组	37	T ₀	84. 60 ± 5. 50	14. 00(13. 00, 16. 00)	97. 82 ± 5. 57	209. 44 ± 80. 14	686. 89 ± 54. 69
		T ₁	79. 70 ± 5. 99 ^a	15. 00(15. 00, 18. 00) ^a	85. 38 ± 10. 74 ^a	199. 49 ± 55. 28	739. 18 ± 49. 46
		T ₂	85. 29 ± 6. 04 ^b	20. 00(18. 00, 22. 00) ^b	92. 30 ± 10. 70 ^b	223. 00 ± 73. 59	1 399. 31 ± 71. 35 ^b
<i>F</i> _{组间}			0. 447	1. 140	1. 907	1. 381	0. 079
<i>F</i> _{时间}			13. 209	131. 972	32. 796	0. 049	32. 860
<i>F</i> _{组间 × 时间}			1. 729	1. 055	3. 980	1. 196	13. 478
<i>P</i> _{组间}			0. 506	0. 232	0. 172	0. 244	0. 779
<i>P</i> _{时间}			<0. 001	<0. 001	<0. 001	0. 952	<0. 001
<i>P</i> _{组间 × 时间}			0. 181	0. 308	0. 021	0. 305	<0. 001

注:与对照组同时间点比较,[#]*P* < 0. 05;同组 T₁ 与 T₀ 时间点比较,^a*P* < 0. 05;同组 T₂ 与 T₁ 时间点比较,^b*P* < 0. 05

3 讨论

3.1 机械辅助通气是 ICU 患者重要的治疗措施之一,其可以有效增加重要脏器的氧供,改善机体整体氧供平衡。对于外科术后患者,除手术本身及机械辅助通气本身带来的不适之外,吸痰、翻身等操作也会导致机体出现不同程度应激反应和伤害性炎症反应^[13]。因此,对于择期术后接受气管插管的患者,良好的镇痛、镇静非常关键。临床实践证实,ICU 中的成年患者通常需要持续输注镇静剂,以提高他们对机械通气的耐受性^[14]。右美托咪定、丙泊酚及咪达唑仑等镇静药物可在 ICU 患者中取得显著效益^[15-16]。随着右美托咪定的药理机制逐渐清晰,其在 ICU 中的应用也逐渐广泛。外科择期手术患者一般情况相对平稳,送至 ICU 观察后多数可于 24 h 内成功脱机拔管,因此,起效快、代谢快、对呼吸影响小的短效镇静药物更适合应用于此类患者。

3.2 右美托咪定是一种具有高度选择性的 α₂ 肾上腺素受体激动剂^[17]。α₂ 肾上腺素受体与多种生理

功能有关,且在全身分布广泛,因此具有复杂的药理学特性^[18]。不同的 α_2 肾上腺素受体亚型介导右美托咪定的不同药理学作用,NE释放的抑制也受到 α_2 肾上腺素受体亚型的影响^[10]。有Meta分析结果显示,右美托咪定组的NE水平显著低于安慰剂组或非右美托咪定(咪达唑仑或丙泊酚)组^[19]。本研究发现,由于ICU的环境、气管插管、术后疼痛等不良刺激的影响,静脉泵入镇静药物后,患者HR、MAP较镇静前均有下降,血浆NE水平升高,提示患者已经处于应激状态。当停止镇静干预、拔除气管插管后,观察组HR、MAP、NE水平升高不明显,对照组HR、MAP、NE水平显著升高,且拔管后观察组血浆NE水平显著低于对照组,提示右美托咪定的镇静效果更好,患者血浆NE升高幅度更小,减轻了患者的应激反应。

3.3 既往研究发现右美托咪定可能导致剂量依赖性的双相血压反应,较低剂量会导致MAP降低,而静脉推注给药可导致右美托咪定的高(峰值)血浆浓度,导致血压升高、HR下降^[20-22]。有学者认为上述反应源于血管平滑肌的 α_2 肾上腺素受体激活,导致外周血管收缩,从而引起高血压^[23]。而HR快速下降可能是由压力感受器反射引起^[24]。本研究纳入对象均为全麻术后患者,未给予负荷剂量的镇静药物,故患者血压升高考虑主要与患者术后疼痛、气管插管等不良刺激有关。遵循伦理要求、保证患者权益以及保证医疗安全的原则,在镇静时对血压升高的患者使用钙离子拮抗剂(盐酸尼卡地平注射液)持续静脉输注,控制患者血压。使用降压药物的患者在镇静1h后MAP较未镇静时明显下降,仍可以观察到两亚组患者的血浆NE水平在拔管后存在显著差异,说明使用钙离子拮抗剂可使患者的血压得到良好控制,且不影响镇静患者NE的分泌趋势。对于未使用降压药物的患者,镇静后HR、MAP显著降低,拔除气管插管后HR、MAP升高,且对照组患者上述两项指标水平高于观察组患者,提示两种镇静药物均能获得较好的临床镇静效果,HR、MAP的降低幅度均在相对安全的范围内,且使用右美托咪定镇静的患者在拔管前后的循环波动更小;同时,两亚组患者的血浆NE水平持续升高,拔管后观察组患者血浆NE水平显著低于对照组患者,与未分亚组时结果一致,再次表明使用降压药物情况会影响患者的MAP,但不会影响血浆NE水平的变化。

3.4 有研究显示,在右美托咪定浓度高达2.4 ng/mL的情况下,疗程中未观察到呼吸抑制^[25]。笔者在本研究过程中也发现,患者在镇静后RR变化不显著,

拔管后RR升高,两组差异不显著。在治疗过程中,两组患者均未出现呼吸抑制等不良反应,安全性较好。既往有研究显示,右美托咪定的使用会使患者获得更接近生理性的睡眠-觉醒周期,患者可保持清醒,从而降低谵妄的发生风险^[26]。也有研究报道,右美托咪定对心脏及主动脉夹层术后患者的镇静疗效确切,其镇静效果与丙泊酚相当,而患者躁动或谵妄的发生率更低,谵妄持续时间较短^[27-28]。本研究中未发现两组的谵妄发生率差异有统计学意义,可能与本研究观察时间较短、纳入病例数较少有关。

综上所述,对于择期外科手术术后行短期内气管插管、机械通气的患者,右美托咪定及丙泊酚持续静脉泵入均能使患者达到良好的临床镇静效果,安全性较好。右美托咪定可以抑制NE水平升高,缓解了交感神经过度兴奋所导致的焦虑与躁动。另外,相较于丙泊酚,使用右美托咪定镇静的患者血流动力学变化更小,循环更加稳定,且对呼吸没有明显影响,是临床值得推荐的镇静药物。本研究的不足之处在于,作为单中心研究,对各项指标的观察仅限于ICU期间,这可能对结果产生一定的偏倚。

参考文献

- [1] Altschuler J, Spoelhof B. Pain, agitation, delirium, and neuromuscular blockade: a review of basic pharmacology, assessment, and monitoring [J]. Crit Care Nurs Q, 2013, 36(4): 356-369.
- [2] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263-306.
- [3] Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situations [J]. AANA J, 2008, 76(5): 335-339.
- [4] 黄 泉, 吴安石. 右美托咪定应用于剖宫产麻醉的研究进展 [J]. 中国医药, 2020, 15(1): 154-156.
- [5] Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α_2 adrenergic agonists [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(4): 553-561.
- [6] Heavner MS, Louzon PR, Gorman EF, et al. A rapid systematic review of pharmacologic sleep promotion modalities in the intensive care unit [J]. J Intensive Care Med, 2024, 39(1): 28-43.
- [7] Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions [J]. Anesth Analg, 2000, 90(3): 699-705.
- [8] Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions [J]. Br J Anaesth, 2001, 87(5): 684-690.
- [9] Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists [J]. Crit Care Clin, 2009, 25(3): 451-469.
- [10] Chima AM, Mahmoud MA, Narayanasamy S. What is the role of dexme-

dexmedetomidine in modern anesthesia and critical care? [J]. Adv Anesth, 2022,40(1):111-130.

[11] Gorowara S, Ganguly NK, Mahajan RC, et al. Role of calcium and calmodulin in *Giardia lamblia*-induced diarrhoea in mice[J]. J Diarrhoeal Dis Res, 1991,9(2):111-117.

[12] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials[J]. JAMA, 2012,307(11):1151-1160.

[13] 端另波,张 彤,李伯安,等.右美托咪定对机械通气患者血浆儿茶酚胺及炎症因子水平的影响[J]. 江苏医药,2019,45(5):497-499.

[14] Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation[J]. Curr Opin Crit Care, 2020,26(1):47-52.

[15] Simons KS, Laheij RJ, van den Boogaard M, et al. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: a randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2016,4(3):194-202.

[16] Batra A, Verma R, Bhatia VK, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in intracranial surgery[J]. Anesth Essays Res, 2017,11(2):309-313.

[17] Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2008,21(4):457-461.

[18] Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate[J]. Anesthesiology, 1992,77(6):1125-1133.

[19] De Cassai A, Boscolo A, Geraldini F, et al. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal intubation: a meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis[J]. J Clin Anesth, 2021,72:110287.

[20] Kurtz PM, VanLandingham J, Cormican M, et al. Evaluating the effect of a dosing and titration protocol on dexmedetomidine-induced hypotension in trauma patients[J]. J Trauma Nurs, 2023,30(3):158-163.

[21] Colin PJ, Hannivoort LN, Eleveld DJ, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics in healthy volunteers; 2. haemodynamic profile[J]. Br J Anaesth, 2017,119(2):211-220.

[22] Soliman R, Saad D. Assessment the effect of dexmedetomidine on incidence of paradoxical hypertension after surgical repair of aortic coarctation in pediatric patients[J]. Ann Card Anaesth, 2018,21(1):26-33.

[23] Nguyen V, Tiemann D, Park E, et al. Alpha-2 agonists[J]. Anesthesiol Clin, 2017,35(2):233-245.

[24] Cho JS, Kim SH, Shin S, et al. Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation[J]. Am J Ther, 2016,23(2):e369-e376.

[25] Nolan PJ, Delgadillo JA, Youssef JM, et al. Dexmedetomidine provides fewer respiratory events compared with propofol and fentanyl during third molar surgery: a randomized clinical trial[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2020,78(10):1704-1716.

[26] Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: the DEXACET randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019,321(7):686-696.

[27] Wen J, Ding X, Liu C, et al. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in patients with mechanical ventilation in ICU: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2023,18(11):e0294292.

[28] 曹保江,叶发民,张晶晶,等.右美托咪定注射液对 Stanford A 型主动脉夹层行全脉弓人工血管置换术后谵妄发生的影响[J]. 中国临床新医学,2020,13(7):670-674.

[收稿日期 2024-04-12][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

乔 莉,袁宏勋,赵慧颖,等.右美托咪定和丙泊酚应用于择期术后患者短期机械通气镇静治疗的效果比较[J]. 中国临床新医学,2024,17(6):683-689.